Health Canada Santé Canada

GUIDANCE FOR INDUSTRY

Addendum to "Dose Selection for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals"
Addition of a Limit Dose and Related Notes
ICH Topic S1C(R)

Published by authority of the
Minister of Health

Date Adopted by the TPP	1999/12/16
Effective Date	2000/03/24

Therapeutic Products Programme
Guidance Document

Canada

Our mission is to help the people of Canada maintain and improve their health.

Health Canada

Our mission is to ensure that the drug, medical devices, and other therapeutic products available in Canada are safe, effective and of high quality and that narcotic and restricted substances are not abused or diverted from legitimate uses.

Therapeutic Products Programme

THERAPEUTIC PRODUCTS PROGRAMME WEBSITE
(TP-Web)

LET YOUR COMPUTER DO THE SEARCHING!

... Need to know how to market a new drug in Canada?

... Want information on the drug regulatory process?

... Need to know what the newest drugs on the Canadian market are?

... Want direct access to forms and policies?

... Need to know the requirements for labelling drugs?

All this and more is available on the

Therapeutic Products Programme Website
at
www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut

© Minister of Public Works and Government Services Canada 2000

Available in Canada through
Health Canada - Publications
Brooke Claxton Building, A.L. #0913A
Tunney's Pasture
Ottawa, Ontario
K1A 0K9

Tel: (613) 954-5995
Fax: (613) 941-5366

Également disponible en français sous le titre : Annexe à "Sélection des doses pour les études de carcinogénicité des produits pharmaceutiques" Ajout d'une dose limite avec remarques

Catalogue No. H42-2/67-15-1999E
ISBN 0-662-28442-9

FOREWORD

This guidance has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. The ICH Steering Committee has endorsed the final draft and recommended its adoption by the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.

In adopting this ICH guidance, the Therapeutic Products Programme (TPP) endorses the principles and practices described therein. This document should be read in conjunction with the accompanying covering letter and with the relevant sections of other applicable Programme guidances.

Guidance documents are meant to provide assistance to industry and health care professionals on **how** to comply with the TPP policies and governing statutes and regulations. They also serve to provide review and compliance guidance to TPP staff, thereby ensuring that the Programme's mandate is implemented in a fair, consistent and effective manner.

Guidance documents are administrative instruments not having force of law and, as such, allow for flexibility in approach. Alternate approaches to the principles and practices described in this document ***may be*** acceptable provided they are supported by adequate scientific justification. Alternate approaches should be discussed in advance with the Programme to avoid the possible finding that applicable statutory or regulatory requirements have not been met.

As a corollary to the above, it is equally important to note that the Programme reserves the right to request information or material, or define conditions not specifically described in this guidance, in order to allow the Programme to adequately assess the safety, efficacy or quality of a therapeutic product. The TPP is committed to ensuring that such requests are justifiable and decisions clearly documented.

Limit Dose

In determining the high dose for carcinogenicity studies using the approaches outlined in this guidance, it may not be necessary to exceed a dose of 1500 mg/kg/day (*Note 1*). This limit dose applies only in cases where there is no evidence of genotoxicity, and where the maximum recommended human dose does not exceed 500 mg/day *(Note 2)*.

Data should be provided comparing exposure of rodents and humans to drug and metabolites primarily to support dose selection for and interpretation of the carcinogenicity study. Based on such information, there may be cases where the limit of 1500 mg/kg/day is not acceptable because it cannot be assured that animal exposure after 1500 mg/kg/day is sufficiently high compared to the exposure achieved in humans. The rodent systemic exposure at 1500 mg/kg/day should be greater by at least an order of magnitude than human exposure measured at the intended human therapeutic dose. [If this is not the case, efforts should be made to increase the rodent exposure or to reconsider the animal model in a case-by-case approach]. If the human dose exceeds 500 mg/day the high dose may be increased up to the maximum feasible dose.

Note 1:

Review of the FDA carcinogenicity database of nearly 900 carcinogenicity tests indicated that about 20 tests had been conducted that, used doses of 1000 mg/kg or greater as the highest dose tested. About 10 of these tests were considered as having demonstrated a carcinogenic response. Seven of these were positive only at or above 1000 mg/kg including 2 that were positive in two species (in neither case were doses above 1000 mg/kg necessary to detect the carcinogenic response in both species, but rather in only one of the two species was a dose greater than 1000 mg/kg necessary).

Some of the one species positives were also only positive at doses greater than 1000 mg/kg. In one case where the drug was considered as demonstrating a significant tumor response only above 1000 mg/kg it was positive in several non-standard genotoxicity assays, but not in genotoxicity studies. Regulatory action has resulted from some of these cases. Based on these results, the limit dose for carcinogenicity testing should be 1500 mg/kg rather than 1000 mg/kg to eliminate the risk that a genotoxic carcinogen will not be able to be identified as a result of adoption of a limit dose of 1000 mg/kg.

Note 2:

It has been agreed that if a non-genotoxic drug is only positive in rodents at doses above those producing a 25-fold exposure over humans, such finding would not be considered likely to pose a relevant risk to humans.

It has been shown that systemic exposure comparisons between rodents and humans are better estimated by dose using mg/m^2 than using mg/kg (NOTE 4 of the S1C document "Dose Selection for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals"). Therefore, the human dose should be at least 25-fold lower on a mg/m^2 basis than the high dose in the carcinogenicity study. The factor, 6-7 (6.5), is used to convert rat doses from mg/kg to mg/m^2 and 40 is used to convert human doses from mg/kg to mg/m^2. Thus, the estimated systemic exposure ratio of 25-fold lower rodent to human is equal to about a 25-fold mg/m^2 ratio or a 150-fold mg/kg ratio (150 = 25 x 40/6.5). Therefore, a human dose below 10 mg/kg/day (about 500 mg/day or less) could be tested in rats at 1500 mg/kg as the high dose.

Santé Canada Health Canada

LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L' INDUSTRIE

Annexe à "Sélection des doses pour les études de carcinogénicité des produits pharmaceutiques" Ajout d'une dose limite avec remarques ICH thème S1C(R)

Publication autorisée par le ministre de la Santé

Date d'approbation par le PPT	1999/12/16
Date d'entré en vigueur par le PPT	2000/03/24

Programme des produits thérapeutiques

Canada

Notre Mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.

Santé Canada

Notre Mission: Faire en sorte que les médicaments, les instruments médicaux et les autres produits thérapeutiques disponibles au Canada soient sûrs, efficaces et de grande qualité et que les stupéfiants et drogues d'usage restreint ne fassent l'objet d'aucun abus et ne soient pas détournés de leurs usages légitimes.

Programme des produits thérapeutiques

LE SITE WEB DU PROGRAMME DES PRODUITS THÉRAPEUTIQUES (Web-PT)

LAISSEZ VOTRE ORDINATEUR FAIRE LES RECHERCHES!

...Vous voulez savoir comment commercialiser un nouveau médicament?

...Vous souhaitez obtenir des renseignements au sujet du processus de réglementation des médicaments?

...Vous voulez connaître quels sont les médicaments les plus récemment autorisés au Canada?

...Vous souhaitez avoir un accès direct à nos formulaires et à nos politiques?

...Vous voulez connaître sont les contraintes en matière d' étiquetage des médicaments?

Vous pouvez obtenir ces renseignements et plusieurs autres en consultant

le site web du programme des produits thérapeutiques
à
www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 2000

Disponible au Canada par l'entremise de
Santé Canada - Publications
Edifice Brooke Claxton, L. A. #0913A
Pré Tunney
OTTAWA (Ontario)
K1A 0K9

téléphone : (613) 954-5995
télécopieur : (613) 941-5366

also available in English under the following Title: Addendum to "Dose Selection for Carcinogenicity studies of Pharmaceuticals" Addition of a Limit Dose and Related Notes

N° de catalogue H42-2/67-15-1999F
ISBN 0-662-28442-9

AVANT-PROPOS

La présente ligne directrice a été élaborée par un groupe d'experts de l'ICH et a fait l'objet de consultations, menées par les organismes de réglementation, conformément au processus de l'ICH. Le Comité directeur de l'ICH en a approuvé la version finale et en a recommandé l'adoption par les organismes de réglementation de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis.

En adoptant cette ligne directrice de l'ICH, le Programme des produits thérapeutiques (PPT) fait siens les principes et les pratiques qui y sont énoncés. Ce document doit être lu en parallèle avec la lettre d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices applicables du Programme.

Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la **façon** de se conformer aux politiques du PPT et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guide au personnel du PPT lors de l'évaluation et de la vérification de la conformité et permettent ainsi d'appliquer le mandat du Programme d'une façon équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas de force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document **pourraient être** remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification scientifique adéquate. Ces autres approches devraient être examinées préalablement en consultation avec le Programme pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Corollairement à ce qui précède, il importe également de mentionner que le Programme se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la ligne directrice, et ce, afin d'être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Le PPT s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

Dose limite

Il peut ne pas être nécessaire de dépasser 1500 mg/kg/jr pour déterminer la dose supérieure utilisée dans les études de carcinogénicité si les conditions décrites ici sont suivies (*Remarque 1*). Cette dose limite n'est utilisée que dans les cas où aucun signe de génotoxicité n'a été observé et où la dose maximale recommandée pour l'humain ne dépasse pas 500 mg/jour (*Remarque 2*).

Les données comparatives demandées sur l'exposition de rongeurs et d'humains aux médicaments et à leurs métabolites servent essentiellement à la sélection de la dose pour l'étude des propriétés cancérogènes des médicaments en question et pour l'interprétation des résultats de cette évaluation. Dans certains cas, la limite de 1500 mg/kg/jour n'est pas acceptable parce qu'on ne peut pas être assuré que la dose de 1500 mg/kg/jour est assez élevée pour être comparable à l'exposition rencontrée chez les humains. Pour les rongeurs, l'exposition systémique de 1 500 mg/kg/jour doit dépasser d'au moins un ordre de grandeur l'exposition mesurée chez l'humain à la dose thérapeutique visée. [Si ce n'est pas le cas, il y a lieu d'augmenter l'exposition des rongeurs ou de trouver un modèle animal adapté au cas considéré]. Si la dose dépasse 500 mg/jour pour l'humain, la dose supérieure à évaluer peut être la dose la plus élevée qu'on puisse atteindre.

Remarque 1 :

L'étude de la banque de données de la FDA, qui contient environ 900 épreuves de cancérogénicité, montre qu'à peut près vingt d'entre elles ont été faites, en utilisant des doses maximum égales ou supérieures à 1000 mg/kg. Une réaction cancérogène a été mise en évidence dans environ 10 de ces épreuves. Sept d'entre elles ne furent positivess qu'à 1 000 mg/kg ou plus, y compris deux qui furent positives dans deux espèces différentes (des doses supérieures à 1000 mg ne furent pas nécessaires pour détecter l'action carcinogénique, et une dose supérieure à 1000 mg/kg ne fut nécessaire que pour une des deux espèces)

Certains des médicaments qui ont produit une réaction positive chez une seule espèce ont requis des doses supérieures à 1000 mg/kg. Un médicament démontrant un effet tumorigène significatif à des doses supérieures à 1 000 mg/kg, s'est avéré positif lors de plusieurs épreuves non harmonisées de génotoxicité, mais s'est montré négatif lors d'épreuves de génotoxicité. Quelques uns de ces cas ont donné lieu à des mesures réglementaires. D'après ces résultats, la dose maximum utilisée pour la détection de la carcinogénicité devrait être 1500 mg/kg au lieu de 1000 mg/kg, de façon a éliminer le risque de voir un produit cancérogène génotoxique échapper au dépistage parce que la dose maximum choisie est de 1000 mg/kg

Remarque 2 :

Il a été convenu que si un médicament non génotoxique ne détermine de réaction positive chez les rongeurs qu'à des doses supérieures à 25 fois la dose humaine, on peut conclure que le médicament en question n'est pas susceptible de poser un risque significatif chez l'humain.

On a constaté que dans les études comparatives, il vaut mieux estimer l'exposition générale chez l'humain et chez les rongeurs en exprimant la dose en mg/m^2 plutôt qu'en mg/kg (Remarque 4 de la directive S1C, « Sélection des doses pour les études de carcinogénicité des produits pharmaceutiques »). Par conséquent, la dose administrée aux sujets humains doit être au moins 25 fois inférieure, lorsqu'elle est exprimée en mg/m^2, à la dose la plus élevée utilisée dans l'étude de cancérogénicité du produit. Le facteur de conversion utilisé pour convertir une dose de rat du système mg/kg au système mg/m^2 varie de 6 à 7 (6.5) alors qu'un facteur de 40 est utilisé pour convertir les mg/kg en mg/m^2 chez l'humain. La dose systémique estimée des rongeurs comparé à la dose humaine dans un rapport de 1 à 25 est à peu près égale à 25 fois le rapport mg/m^2 ou un rapport de 150 fois la dose en mg/kg (150=25X40/6.5). Une dose humaine inférieure à 10 mg/kg/jour (à peu près 500 mg/jour ou moins) pourrait être testée chez le rat si 1500 mg/kg est la dose supérieure.